

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1939

THÈSE

N° 666

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Georges GLOMAUD

Né le 16 Septembre 1904, à Sannat (Creuse).

---

**Microdosage du Magnésium  
par l'O. Oxyquinoléine dans le Sang  
et les Milieux Biologiques**

---

*Président : M. M. TIFFENEAU, Professeur.*

---

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

---

1939



FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1939

THÈSE

N° .....

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Georges GLOMAUD

Né le 16 Septembre 1904, à Sannat (Creuse).

---

**Microdosage du Magnésium  
par l'O. Oxyquinoléine dans le Sang  
et les Milieux Biologiques**

---

*Président : M. M. TIFFENEAU, Professeur.*

---

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR  
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

---

1939

# I. — PROFESSEURS

|                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Anatomie .....                                                      | MM.<br>ROUVIERE.<br>Léon BINET.<br>STROHL.<br>POLONOVSKI.<br>Robert LEBRE.<br>BRUMPT.<br>BAUDOUIN.<br>ABRAMI.<br>MONDOR.<br>LEROUX.<br>CHAMPY.<br>TIFFENEAU.<br>HARVIER.<br>TANON.<br>BALTHAZARD.<br>LAIGNEL-LAVASTINE.<br>FIESSINGER.<br>CHIRAY.<br>LOEPER.<br>CARNOT.<br>CLERC.<br>Marcel LABBE.<br>LEREBoullet.<br>NOBECOURT. |
| Physiologie .....                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Physique médicale .....                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Chimie médicale .....                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Bactériologie .....                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Parasitologie et histoire naturelle médicale .....                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Pathologie et thérapeutique générales .....                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Pathologie médicale .....                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Pathologie chirurgicale .....                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Anatomie pathologique .....                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Histologie .....                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Pharmacologie et matière médicale .....                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Thérapeutique .....                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Hygiène et médecine préventive .....                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Médecine légale .....                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie .....                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Pathologie expérimentale et comparée .....                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Hydrologie thérapeutique et climatologie .....                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Clinique médicale .....                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Hygiène et clinique de la première enfance .....                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Clinique des maladies des enfants .....                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale ..... |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques .....               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Clinique des maladies du système nerveux .....                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Clinique des maladies infectieuses .....                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Clinique chirurgicale .....                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Clinique ophtalmologique .....                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Clinique urologique .....                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Clinique d'accouchements .....                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Clinique gynécologique .....                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie .....                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Clinique thérapeutique médicale .....                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Clinique oto-rhino-laryngologique .....                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Clinique thérapeutique chirurgicale .....                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Clinique propédeutique .....                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Clinique de la Tuberculose .....                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte .....                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Clinique de cardiologie .....                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Clinique de neuro-chirurgie .....                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Assistance médico-sociale .....                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Professeurs sans chaire .....                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                     | HAZARD.<br>HOVELACQUE.<br>MULON.<br>OLIVIER.<br>SANNIE.<br>VERNE.                                                                                                                                                                                                                                                                |

# II. — AGREGES EN EXERCICE

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MM.<br>AMELINE ..... Pathologie chirurgicale.<br>BARIETY ..... Pathologie médicale.<br>BENARD (Henri) Pathologie médicale.<br>BERNARD (Etienne) Pathologie médicale<br>BEZANÇON<br>(Justin) ..... Hydrologie.<br>BOULIN ..... Pathologie médicale.<br>BULLIARD ..... Histologie.<br>CATHALA ..... Pathologie médicale. | MM.<br>CHEVALLIER.. Pathologie médicale.<br>COSTE ..... Pathologie médicale.<br>DOGNON ..... Physique.<br>FEY ..... Urologie.<br>FUNCK ..... Pathologie chirurgicale.<br>GALLIARD ..... Parasitologie.<br>GASTINEL .... Bactériologie.<br>DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale. |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## II. — AGREGES EN EXERCICE (Suite).

MM.  
 GAYET ..... Physiologie.  
 DE GENNES .. Pathologie médicale.  
 GIROUD ..... Histologie.  
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.  
 HALPHEN .... Oto-rhino-laryngologie.  
 HUGUENIN ... Anatomie pathologique  
 JOANNON .... Hygiène.  
 LACOMME .... Obstétrique.  
 LANTUEJOUL.. Obstétrique.  
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.  
 LAVIER ..... Parasitologie.  
 LELONG ..... Pathologie médicale.  
 LEMAIRE .... Pathologie expérimentale.  
 LEVEUF ..... Pathologie chirurgicale.  
 M<sup>11</sup>. J. LEVY . Pharmacologie.

MM.  
 LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.  
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.  
 MOLLARET ... Pathologie médicale.  
 MOREAU ..... Pathologie médicale.  
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.  
 MOUQUIN .... Pathologie médicale.  
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgicale.  
 PIEDELIEVRE.. Médecine légale.  
 PORTES ..... Obstétrique.  
 RENARD ..... Ophtalmologie.  
 RICHTER ..... Physiologie.  
 SENEQUE .... Pathologie chirurgicale.  
 TURPIN ..... Pathologie médicale.  
 VIGNES ..... Obstétrique.  
 WILMOTH .... Pathologie chirurgicale.

## III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.  
 ALGLAVE ..... Pathologie chirurgicale.  
 BUSQUET ..... Pharmacologie.  
 CHAILLEY-BERT Physiologie.  
 GUENIOT ..... Obstétrique.  
 HEITZ-BOYER . Pathologie chirurgicale.

MM.  
 LARDENNOIS . Pathologie chirurgicale.  
 LE LORIER ... Obstétrique.  
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.  
 SCHWARTZ ... Pathologie chirurgicale.  
 VAUDESCAL .. Obstétrique.

## IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.  
 ALAJOUANINE.  
 AUBERTIN.  
 BRULÉ.  
 CHABROL.  
 DONZELOT.  
 DUVOIR.  
 LIAN.  
 PASTEUR-VAL-  
 LERY-RADOT.  
 SEZARY. } Clinique médicale.

MM.  
 BASSET.  
 BROCC.  
 CADENAT.  
 GATELLIER.  
 MOURE.  
 QUENU.  
 VELTER. } Clinique chirurgicale

MM.  
 ECALLE.  
 METZGER. } Clinique obstétricale.

## V. — CHARGES DE COURS

MM.  
 CHAILLEY-BERT, agrégé ..... Education physique.  
 LEDOUX-LEBARD ..... Radiologie clinique.  
 RUPPE ..... Stomatologie.  
 WEIL-HALLÉ ..... Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

A MA FEMME

A MON FRERE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TIFFENEAU

Doyen de la Faculté de Médecine.

Membre de l'Académie de Médecine.

Membre de l'Institut.

*Dont nous avons eu l'avantage d'être l'élève pendant notre Internat en Pharmacie et dont nous avons toujours admiré la grande autorité.*

*Nous le remercions infiniment de l'honneur qu'il nous fait aujourd'hui en acceptant la présidence de cette thèse et nous le prions d'agréer l'hommage de notre très respectueuse reconnaissance.*

## A MONSIEUR LE PROFESSEUR HOVELACQUE

Professeur à la Faculté de Médecine.

Chef des Travaux d'Anatomie.

*Qui a bien voulu me permettre de bénéficier de son haut enseignement et de son exemple et n'a cessé de m'encourager de sa bienveillance et de ses conseils.*

*Qu'il m'autorise à lui exprimer mon admiration et ma reconnaissance et qu'il veuille bien croire à mon respectueux attachement.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ VIGNES

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine.

Accoucheur des Hôpitaux.

*Qui, en nous confiant la direction de son laboratoire, nous a fait l'honneur de nous admettre à collaborer à quelques-unes de ses nombreuses recherches.*

*Nous lui adressons nos remerciements pour la précieuse documentation dont il nous a fait bénéficier et nous lui demandons de croire à notre entier dévouement.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CARNOT

Professeur de Clinique Médicale à l'Hôtel-Dieu.

Membre de l'Académie de Médecine.

*Qui pendant notre séjour à l'Hôtel-Dieu nous témoigna un intérêt constant et nous permit de développer nos connaissances biologiques et médicales en nous ouvrant avec une large bienveillance l'accès de son service.*

*Je le prie respectueusement de trouver ici un faible témoignage de ma reconnaissance et de mon admiration.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR HERISSEY

Professeur à la Faculté de Pharmacie.

Membre de l'Académie de Médecine.

Pharmacien Honoraire des Hôpitaux.

*Hommage de sincère et profonde gratitude pour l'accueil toujours bienveillant qu'il nous a réservé pendant les années passées à son laboratoire de la Faculté de Pharmacie.*

## A MONSIEUR LE PROFESSEUR FLEURY

Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie.

Pharmacien en Chef des Asiles de la Seine.

*Qui nous initia à la recherche scientifique et qui nous a toujours prodigué sans compter ses encouragements et ses conseils éclairés.*

*Nous sommes heureux de lui prouver par ce travail notre fidélité à son enseignement et de l'assurer de nos sentiments reconnaissants, et dévoués.*



## INTRODUCTION

La Biochimie du sang a pris, pendant ces dernières années, une importance capitale en pathologie humaine.

L'impossibilité de prélever aux malades des quantités importantes de sang, la faible proportion des éléments à doser dans ce milieu rendent indispensables l'emploi des micro-méthodes. Grâce à ces techniques, on peut effectuer de nombreux dosages pour un même malade, et par suite étudier les variations pathologiques des divers éléments du sang.

Le Magnésium sanguin nous offre un exemple de l'application obligatoire de la Microchimie. En effet, l'extrême complexité des produits de minéralisation du sang et leur faible teneur en Magnésium exigent, pour la séparation de cet élément, l'emploi d'une réaction particulièrement sensible et spécifique.

Nous avons utilisé l'O. oxyquinoléine qui donne avec le Magnésium, en milieu alcalin, une réaction d'une grande sensibilité; mais ce réactif a l'inconvénient de précipiter en même temps, en dehors des métaux alcalins, la presque totalité des cathions.

Il y a quelques années, nous avons établi une méthode de dosage du Magnésium par l'O. oxyquinoléine. Ce procédé permettait d'éviter la précipitation du Magnésium à l'état de phosphate ammoniaco-magnésien; d'autre part, le Calcium était soustrait à l'action de l'O. oxyquinoléine par son insolubilisation sous forme d'oxalate.

Mais, dans le cas du sérum, des erreurs par excès restaient possibles à cause de la présence fréquente de traces de fer provenant tout particulièrement de l'hémolyse des hématies.

Nous avons actuellement mis au point une technique permettant de réaliser le dosage précis de petites quantités

de Magnésium ( $\frac{1}{10^e}$  à  $\frac{1}{100^e}$  de mg.) en présence de quantités

notables de phosphates, de calcium et de fer. Ce procédé peut s'appliquer non seulement au sérum, mais encore au sang total, aux globules rouges et aux tissus.

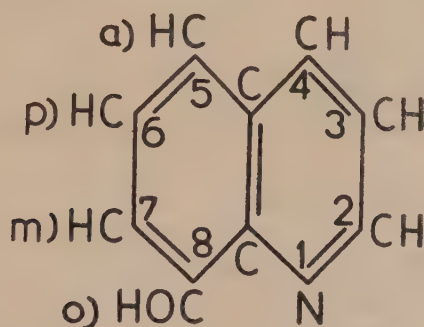
Dans l'exposé qui suit, nous indiquerons l'ensemble des recherches qui nous ont servi à fixer notre méthode.

Enfin, nous consacrerons un chapitre à l'étude des expériences et des résultats obtenus avec M. le Professeur H. VIGNES, sur la valeur et les variations du Magnésium sérique chez les femmes enceintes et particulièrement les albuminuriques.

## L'ORTHO-OXYQUINOLEINE PRINCIPALES PROPRIETES

L'O. oxyquinoléine, que nous avons employée pour le micro-dosage du Magnésium, a fait l'objet d'une publication de M. E. CATTELAÏN (9), où nous avons puisé une partie de notre documentation.

L'O. oxyquinoléine ou 8-hydroxyquinoléine a pour formule  $C_9H_7ON$ . On peut la représenter par le schéma suivant :



Elle a été découverte par WEIDEL et COBENZL (39). Son étude a été approfondie par SKRAUP (29) qui a indiqué son mode de préparation et ses principales propriétés.

Elle se présente sous la forme de petits cristaux blancs qui se colorent en rose à la lumière. Elle fond à  $75^\circ$ .

A froid son odeur rappelle celle du safran, à chaud, celle du phénol. Elle est peu soluble dans l'eau : environ 0 gr. 75 par litre, elle est soluble dans de nombreux solvants organiques : alcool, acétone, benzène, etc.

La solution dans l'alcool absolu est incolore, mais l'addition d'une trace d'eau la colore en jaune. Avec le Brome,

elle donne un dérivé dibromé, la 5-7 bromo-oxyquinoléine obtenue en 1881 par BEDALL et FISCHER (4).

Par l'azote tertiaire de son noyau pyridique, elle possède les propriétés d'une base faible et par sa fonction phénol, celles d'un acide faible.

Elle donne avec l'acide picrique un picrate bien cristallisé; avec le chlorure de platine, un chloroplatinate de formule  $(C_9H_7NO, HCl) PtCl_4$ .

Avec les métaux, elle donne des combinaisons parfaitement définies. SKRAUP (29) en 1882 avait préparé l'O. oxyquinoléate de calcium; en 1910, FOX (15) obtint les dérivés de nombreux métaux (Ag, Pb, Cd, Zn, Co, Mg, Mn, Ca, Ba); en 1923, BARGELLINI et BELLUCCI (2) ont étudié les dérivés du nickel, du palladium, du cuivre et du platine. Plus récemment, BERG (5) (6) a donné une étude détaillée de ces combinaisons : celles-ci résultent du remplacement de l'hydrogène phénolique par un équivalent métal, et correspondent à la formule :



Le dérivé magnésien, par exemple, répond à la formule :



Peu solubles dans l'eau, ces dérivés se dissolvent dans la plupart des solvants organiques. Ils cristallisent avec une ou plusieurs molécules d'eau qu'ils perdent vers 130° à 140°. Le plus souvent colorés en jaune ou jaune verdâtre, ils sont parfois noirs, comme le complexe ferrique, rouges, comme le dérivé ferreux, ou bruns rougeâtre comme le complexe uranique. Dernièrement SUE et WETROFF (31) ont préparé les sels des métaux alcalins, qui sont solubles dans l'eau.

En 1926, HAHN (21) signalait la possibilité d'un dosage pondéral du magnésium et de l'aluminium par l'O. oxyquinoléine. Peu après, en 1927, BERG (7) donne une méthode de dosage du magnésium. HAHN et WIEWEG (29) publient, la même année, le dosage pondéral du magnésium, du zinc et de l'aluminium. Depuis cette date l'O. oxyquinoléine a été employée au dosage de nombreux métaux.

## DOSAGE DU MAGNESIUM

On peut actuellement classer les méthodes de dosage du magnésium en trois groupes :

1°) LES MÉTHODES PONDÉRALES employées par HAHN et WIEWEG (22), STREBINGER et REIF (30), HOUGH et FICKLEN (25).

2°) LES MÉTHODES COLORIMÉTRIQUES qui ont été employées par YOSHIMATSU SHUN ICHI (41), EICHOLTZ et BERG (11), HOUGH et FICKLEN (25), HOFFMANN (24), LAVOLLAY (28), WOLF (40).

3°) LES MÉTHODES VOLUMÉTRIQUES. Elles sont plus employées que les précédentes et donnent de meilleurs résultats pour le microdosage. Si on excepte la technique de HOUGH et FICKLEN (25) qui oxydent l'O. oxyquinoléine par le  $MnO_4K$ , presque toutes ces méthodes procèdent par bromuration de la quinoléine : L'oxyquinoléate de magnésium précipité en milieu alcalin est dissout dans l'acide chlorhydrique, l'oxyquinoléine combinée est traitée par une solution de Brome, dont on dose l'excès par iodométrie. Indiqué par BERG (5), ce procédé a été employé par BOMSKOV (8), GREENBERG et MACKEY (18), par nous-même (16) (17), puis par VELLUZ (34), ARNOUX (1), JAVILLIER et LAVOLLAY (26). BOMSKOV (8) évite l'entraînement du calcium par deux précipitations successives du complexe magnésien. GREENBERG et MACKEY (18) opèrent sur le sang et éliminent le calcium par addition directe d'oxalate de potassium au sérum, comme l'avaient déjà indiqué HAHN et HARTLEB (23), puis KOLTHOFF (27). Nous dosons le magnésium sans séparation de l'oxalate de calcium (16), (17). VELLUZ (34) applique notre procédé au produit de minéralisation du sérum. ARNOUX (1) sépare le calcium par l'oxalate, et le fer par dissolution dans le chloroforme de l'oxyquinoléate ferrique. JAVILLIER et LAVOLLAY (26) emploient l'oxalate de soude pour précipiter le calcium, la soude diluée pour la précipitation du magnésium, et un

mélange ammoniacal d'alcool et de chloroforme pour séparer l'oxyquinoléate ferrique.

Nous allons exposer aujourd'hui comment nous avons pu rendre notre premier procédé microchimique plus général et plus précis.

Nous étudierons donc successivement :

1°) Le dosage volumétrique de l'O. oxyquinoléine par le Brome.

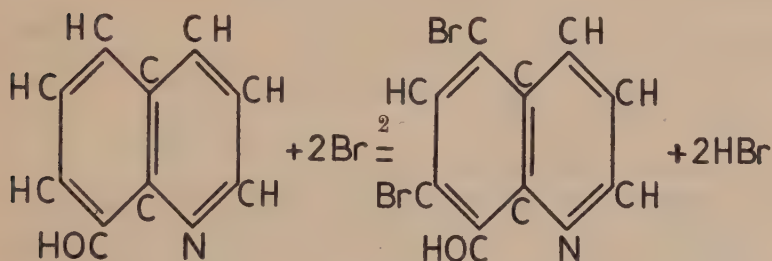
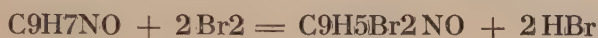
2°) Les conditions permettant de précipiter intégralement le magnésium par ce réactif.

3°) Le dosage du magnésium dans une solution pure de  $\text{SO}_4\text{Mg}$ .

4°) L'influence perturbatrice des phosphates, du calcium et du fer, et les moyens employés pour éviter cet inconvénient.

## ETUDE DU MICRODOSAGE DE L'OXYQUINOLEINE PAR LE BROME

**PRINCIPE :** On fait agir un excès de Brome sur l'Oxyquinoléine en solution acide. Il se forme un dérivé de substitution dibromé selon la réaction suivante :



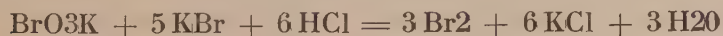
Le Brome qui n'a pas réagi est ensuite dosé par iodo-métrie.

Dans l'exposé qui suit, nous étudierons comment il est possible, en microchimie, de mettre en pratique cette méthode.

### REACTIFS EMPLOYES :

#### 1° SOLUTION TITRÉE DE BROME.

Elle est réalisée au moyen d'une solution de Bromure et Bromate de Potassium qui, en milieu acide libre quantitativement le Brome, selon l'équation :



La solution décimormale devra donc contenir :

$$\frac{\text{BrO}_3 \text{ K}}{6 \times 10} = \frac{167,1}{60} = 2 \text{ g. } 785 \text{ de BrO}_3 \text{ K}$$

et un excès de Bromure de Potassium.

Solution employée :

|                    |       |                               |
|--------------------|-------|-------------------------------|
| BrO <sub>3</sub> K | ..... | 2 g. 785                      |
| K Br               | ..... | 50 g.                         |
| H <sub>2</sub> O   | ..... | q. s. p. 1000 cm <sup>3</sup> |

Cette solution est d'excellente conservation.

Au moment de l'emploi, elle est convenablement diluée

pour obtenir des solutions titrées de Brome  $\frac{\text{N}}{100}$ ,  $\frac{\text{N}}{500}$ ,  $\frac{\text{N}}{1000}$ .

## 2° SOLUTION D'EMPOIS D'AMIDON.

Elle est préparée selon la technique indiquée par M. le Professeur FLEURY (14).

Délayer dans 100 cm<sup>3</sup> d'eau froide 2 g. d'amidon de Pomme de terre de première qualité; ajouter 5 cg. de bi-chlorure de mercure et verser par petites portions dans un litre d'eau bouillante. Maintenir à l'ébullition pendant 30 à 40 minutes, et compléter à 1000 cm<sup>3</sup> après refroidissement.

La solution se conserve plusieurs mois.

## 3° SOLUTION D'OXYQUINOLÉINE.

|                           |       |                     |
|---------------------------|-------|---------------------|
| O. oxyquinoléine          | ..... | 0 g. 98             |
| Acide acétique officinal  | ..    | 3 cm <sup>3</sup>   |
| H <sub>2</sub> O q. s. p. | ..... | 100 cm <sup>3</sup> |

Par dilution à l'aide d'eau distillée, nous avons préparé une solution à 98 mg. d'O. oxyquinoléine par litre.

## 4° SOLUTION D'ACIDE CHLORHYDRIQUE,

à 36 g. 5 d'HCl pour 100 cm<sup>3</sup>, soit 10 fois normale.

5° SOLUTION NORMALE D'ACIDE CHLORHYDRIQUE,

6° BROMURE DE POTASSIUM PUR,

7° IODURE DE POTASSIUM PUR.

8° SOLUTION  $\frac{N}{100}$  D'HYPOSULFITE DE SODIUM,

préparée au moment de l'emploi, par dilution d'une solution  $\frac{N}{10}$ , et vérifiée par iodométrie.

## DOSAGE DU BROME PAR IODOMETRIE

Nous avons dosé une solution de Brome  $\frac{N}{500}$  à l'aide

d'hyposulfite de sodium  $\frac{N}{100}$ .

Le tableau ci-dessous résume une série d'expériences qui ont été réalisées de la façon suivante (l'expérience 7 est prise pour type).

A 10 cm<sup>3</sup> d'une solution  $\frac{N}{500}$  de Brome, on ajoute

successivement 2 g. 5 de bromure de potassium, puis après dissolution de celui-ci, 1 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 10 N. de façon à obtenir une solution chlorhydrique sensiblement normale. Après 5 minutes, on ajoute 0 g. 50 d'iodure de potassium; l'iode libéré est titré par de l'hyposul-

fite  $\frac{N}{100}$  en présence d'empois d'amidon; il faut 2 cm<sup>3</sup>

pour obtenir la décoloration.

TABLEAU I.

|    | Br. $\frac{N}{500}$ | KBr    | HCl IO. N | Temps | KI      | S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Na <sub>2</sub> $\frac{N}{100}$ |
|----|---------------------|--------|-----------|-------|---------|---------------------------------------------------------------|
| 1) | 10 cm <sup>3</sup>  | 0      | 0,1       | 10"   | 0 g. 50 | 2 cm <sup>3</sup> 01                                          |
| 2) | —                   | 0      | 0,2       | 10"   | 0 g. 50 | 1 cm <sup>3</sup> 99                                          |
| 3) | —                   | 0      | 0,5       | 10"   | 0 g. 50 | 2 cm <sup>3</sup> 02                                          |
| 4) | —                   | 0      | 1         | 10"   | 0 g. 50 | 2 cm <sup>3</sup>                                             |
| 5) | —                   | 0      | 1         | 1'    | 0 g. 50 | 1 cm <sup>3</sup> 96                                          |
| 6) | —                   | 0      | 1         | 10'   | 0 g. 50 | 1 cm <sup>3</sup> 92                                          |
| 7) | —                   | 2 g. 5 | 1         | 5'    | 0 g. 50 | 2 cm <sup>3</sup>                                             |
| 8) | —                   | 2 g. 5 | 1         | 15'   | 0 g. 50 | 2 cm <sup>3</sup> 01                                          |
| 9) | —                   | 2 g. 5 | 1         | 0     | 0 g. 50 | 1 cm <sup>3</sup> 99                                          |

Les expériences ci-dessus nous permettent de faire une série de remarques importantes et de fixer une technique de dosage d'une petite quantité de Brome par l'hyposulfite de sodium.

1°) En solution chlorhydrique  $\frac{N}{10}$  (Expérience 1) ou  $\frac{N}{500}$  (Expérience 4) le Brome  $\frac{N}{500}$  peut être dosé avec une très

grande précision par déplacement immédiat (10 secondes) de l'iode de l'iodure de potassium.

2°) En solution normale chlorhydrique et  $\frac{N}{500}$  en Brome, on peut avoir de faibles pertes de Brome par volatilisation, si on ne dose pas celui-ci rapidement. (Expériences 5 et 6).

3°) En solution chlorhydrique normale (Expériences 7, 8, 9) et en présence de 25 % de Bromure de potassium, la solution de Brome  $\frac{N}{500}$  est parfaitement stable : il se forme vraisemblablement un complexe Br<sub>2</sub>, KBr, évitant les pertes de Brome par volatilisation.

Enfin nous avons vérifié que l'iodure de potassium en solution chlorhydrique normale ne libère que des traces infimes d'iode au bout d'une heure.

### CONCLUSIONS :

En présence de bromure de potassium à 25 % le  

$$\text{Brome } \frac{\text{N}}{500}$$
en milieu chlorhydrique normal ne se volatilise pas, et il peut être dosé par iodométrie avec une très grande précision.

### FIXATION DU BROME PAR L'O. OXYQUINOLÉINE EN SOLUTION DILUÉE

La réaction :



de bromuration de l'O. oxyquinoléine montre qu'une molécule d'O. oxyquinoléine fixe 2 molécules de Brome.

1 cm<sup>3</sup> de solution de Brome normal correspond donc à :

$$\frac{\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}}{4 \times 10^3} = \frac{145}{4 \times 10^3} = 0 \text{ g. } 0363$$

et 1 cm<sup>3</sup> Br  $\frac{\text{N}}{100}$  à 0 mg. 363 d'O. oxyquinoléine.

Dans les expériences qui suivent, nous avons opéré sur 0 mg. 50 d'O. oxyquinoléine. Cette quantité qui suffirait à précipiter le magnésium contenu dans 2 cm<sup>3</sup> de sérum sanguin (environ 0 mg. 04) correspond à :

$$\frac{0,50}{0,363} = 1 \text{ cm}^3 \text{ } 37 \text{ de Brome } \frac{\text{N}}{100}.$$

Nous avons employé, pour la bromuration de l'O. oxyquinoléine, 2 cm<sup>3</sup> de solution de brome  $\frac{N}{100}$ .

Nous avons utilisé une solution d'acétate d'O. oxyquinoléine de préférence à une solution alcoolique; l'alcool pouvant fixer du Brome, ce qui entraînerait des erreurs par excès.

### INFLUENCE DE L'ACIDITE SUR LA BROMURATION DE L'O. OXYQUINOLEINE

A 5 cm<sup>3</sup> de solution contenant 0 mg. 49 d'O. oxyquinoléine, nous ajoutons 2 cm<sup>3</sup> de solution de Br  $\frac{N}{100}$ , 2 g. 5 de

bromure de potassium et 3 cm<sup>3</sup> de solutions acides de concentrations différentes, permettant de réaliser la série d'acidités indiquées dans le tableau qui suit. Nous agitons et après un temps fixé à 30 secondes, nous ajoutons 0 g. 50 d'iode de potassium. L'iode libéré est titré par l'hypo-

sulfite de soude  $\frac{N}{100}$  en présence d'empois d'amidon.

REMARQUE : Dans tous les cas nous avons opéré sur un volume de 10 cm<sup>3</sup>. Par suite, la concentration en Brome

qui est de  $\frac{N}{500}$  au début de l'expérience, ne peut pas être

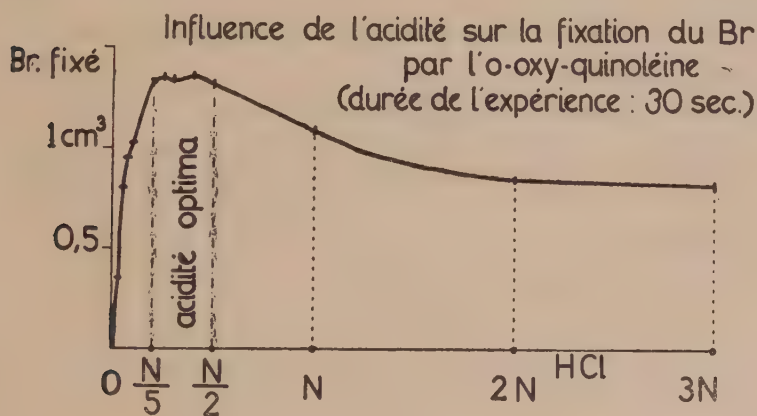
inférieure à  $\frac{N}{2000}$  après sa fixation sur l'O. oxyquinoléine.

## RESULTATS OBTENUS

|     | Quantités d'HCl dans<br>10 cm <sup>3</sup> exprimées en<br>N<br>HCl —<br>10 | S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Na <sub>2</sub> —<br>N<br>100 | Br. —<br>N<br>100 consommé |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------------|
| 1)  | 0 cm <sup>3</sup> 25                                                        | 1 cm <sup>3</sup> 65                                        | 0 cm <sup>3</sup> 35       |
| 2)  | 0 cm <sup>3</sup> 50                                                        | 1 cm <sup>3</sup> 20                                        | 0 cm <sup>3</sup> 80       |
| 3)  | 0 cm <sup>3</sup> 75                                                        | 1 cm <sup>3</sup> 05                                        | 0 cm <sup>3</sup> 95       |
| 4)  | 1 cm <sup>3</sup>                                                           | 0 cm <sup>3</sup> 98                                        | 1 cm <sup>3</sup> 02       |
| 5)  | 2 cm <sup>3</sup>                                                           | 0 cm <sup>3</sup> 67                                        | 1 cm <sup>3</sup> 33       |
| 6)  | 2 cm <sup>3</sup> 50                                                        | 0 cm <sup>3</sup> 65                                        | 1 cm <sup>3</sup> 35       |
| 7)  | 3 cm <sup>3</sup>                                                           | 0 cm <sup>3</sup> 66                                        | 1 cm <sup>3</sup> 34       |
| 8)  | 4 cm <sup>3</sup>                                                           | 0 cm <sup>3</sup> 64                                        | 1 cm <sup>3</sup> 36       |
| 9)  | 5 cm <sup>3</sup>                                                           | 0 cm <sup>3</sup> 68                                        | 1 cm <sup>3</sup> 32       |
| 10) | 10 cm <sup>3</sup>                                                          | 0 cm <sup>3</sup> 91                                        | 1 cm <sup>3</sup> 09       |
| 11) | 20 cm <sup>3</sup>                                                          | 1 cm <sup>3</sup> 15                                        | 0 cm <sup>3</sup> 85       |
| 12) | 30 cm <sup>3</sup>                                                          | 1 cm <sup>3</sup> 18                                        | 0 cm <sup>3</sup> 82       |

## REPRESENTATION GRAPHIQUE DES RESULTATS

Nous indiquons : en abscisses l'acidité exprimée en cm<sup>3</sup>  
d'acide chlorhydrique —  
N  
10  
Brome fixé.



CONCLUSIONS : Pour réaliser la fixation intégrale du Brome sur l'O. oxyquinoléine il faut :

1°) Opérer en milieu suffisamment acide (acide chlorhydrique  $\frac{N}{5}$  au moins).

2°) Eviter un excès d'acide qui semble dissocier la combinaison Brome-O. oxyquinoléine (Employer l'acide chlorhydrique à la concentration  $\frac{N}{2}$  au maximum).

## INFLUENCE DU TEMPS SUR LA FIXATION DU BROME PAR L'O. OXYQUINOLEINE

Nous avons effectué une série d'expériences en modifiant l'acidité et la durée d'action du Brome sur l'O. oxyquinoléine.

EXPÉRIENCE : A 5 cm<sup>3</sup> d'une prise d'essai contenant 0 mg. 49 d'O. oxyquinoléine, on ajoute successivement 2 g. 5 de bromure de potassium, 5 cm<sup>3</sup> d'une solution chlorhydrique titrée (permettant de réaliser des milieux d'acidité variable), puis 2 cm<sup>3</sup> de solution de Brome  $\frac{N}{100}$ .

Après un temps déterminé, on ajoute 0 g. 50 de I K et on titre l'iode libéré par  $S_2O_3Na_2$   $\frac{N}{100}$  en présence d'empois d'amidon.

### RÉSULTATS OBTENUS.

| Acidité | Volume 10 cm <sup>3</sup> | Temps : | Brome $\frac{N}{100}$ consommé |        |        |               |
|---------|---------------------------|---------|--------------------------------|--------|--------|---------------|
|         |                           |         | 15 s.                          | 30 s.  | 45 s.  | 1 m. 5 m.     |
| 0,1 N   |                           |         | 0cm359                         | 0cm360 | 0cm390 | 1cm320 1cm327 |
| 0,25 N  |                           |         | 1cm323                         | 1cm335 | 1cm334 | 1cm335 1cm334 |
| 0,50 N  |                           |         | 1cm324                         | 1cm334 | 1cm334 | 1cm333 1cm333 |
| 0,75 N  |                           |         | 1cm320                         | 1cm330 | 1cm329 | 1cm320 1cm330 |
| N       |                           |         | 1cm320                         | 1cm328 | 1cm321 | 1cm308 1cm320 |
| 2 N     |                           |         | 1cm305                         | 1cm308 | 1cm307 | 0cm388 1cm310 |
| 5 N     |                           |         | 0cm350                         | 0cm355 | 0cm353 | 0cm330 0cm320 |

CONCLUSIONS : En milieu chlorhydrique insuffisamment acide (0 cm<sup>3</sup>, 1 N, expérience 1) la quantité de Brome fixé augmente avec le temps.

En milieu convenablement acide, 0,25 N ou 0,50 N (expériences 2 et 3) la fixation du Brome sur l'O. oxyquinoléine est intégrale en trente secondes; un contact plus prolongé (au delà de 1 minute) est inutile pour le dosage de l'O. oxyquinoléine.

A partir d'une acidité de 0,75 N la fixation du Brome n'est plus totale, quelle que soit son temps d'action sur l'O. oxyquinoléine.

REMARQUE 1 : Nous avons vérifié qu'en solution très diluée, la fixation du Brome sur l'O. oxyquinoléine était totale. Pour cela nous avons fait agir pendant 1 minute,

2 cm<sup>3</sup> de brome  $\frac{N}{100}$  sur 50 cm<sup>3</sup> de solutions chlorhy-

driques 0,25 et 0,50 N contenant 0 g. 49 d'O. oxyquinoléine.

### RÉSULTATS OBTENUS.

|    | HCl    | S2O3Na2<br>$\frac{N}{100}$ | Br. $\frac{N}{100}$<br>consommé | O. oxyquinoléine<br>correspondante | Erreur |
|----|--------|----------------------------|---------------------------------|------------------------------------|--------|
| 1) | 0,25 N | 0 cm <sup>3</sup> 86       | 1 cm <sup>3</sup> 34            | 0 g. 486                           | 0,8    |
| 2) | 0,50 N | 0 cm <sup>3</sup> 68       | 1 cm <sup>3</sup> 32            | 0 g. 479                           | 2,2    |

REMARQUE 2 :

Enfin nous avons constaté que l'addition de KBr à 25 % ne gêne pas la fixation du Brome sur l'O. oxyquinoléine.

| Prise d'essai<br>O. oxyqui. |       | Br. consommé<br>sans Br. K. | O. oxyqui.<br>trouvée | Erreur<br>%. |
|-----------------------------|-------|-----------------------------|-----------------------|--------------|
| 0 g. 49                     | ..... | 1 cm <sup>3</sup> 35        | 0 mg. 486             | 0            |
| 0 g. 49                     | ..... | 1 cm <sup>3</sup> 33        | 0 mg. 479             | 1,6          |

CONCLUSIONS : Les expériences précédentes nous montrent que pour doser avec précision l'O. oxyquinoléine par le Brome, il faut réaliser les conditions suivantes :

1° Mettre l'O. oxyquinoléine en solution chlorhydrique

sensiblement  $\frac{N}{3}$  (opérer de  $\frac{N}{5}$  à  $\frac{N}{2}$ ).

2° Ajouter une quantité de bromure de potassium suffisante pour opérer sur une solution contenant environ 25 % de ce sel.

3° Opérer sur une solution contenant environ 5 mg. % d'O. oxyquinoléine.

4° Réaliser une solution titrant  $\frac{N}{500}$  à  $\frac{N}{1000}$  en Brome.

5° Opérer de préférence dans un Erlenmeyer bouché.

6° Attendre 40 secondes, temps suffisant pour réaliser, dans les conditions que nous venons d'énumérer, la fixation intégrale du Brome par l'O. oxyquinoléine.

L'excès de Brome est dosé par libération d'iode de l'iodure de potassium, et l'iode libéré par l'hyposulfite de

soude  $\frac{N}{100}$  en présence d'empois d'amidon, ajouté en fin

de dosage : le virage se fait avec une très grande netteté.

*D'où la technique suivante :*

Dans un Erlenmeyer de 60 cm<sup>3</sup> de capacité bouché à l'émeri, nous introduisons 6 cm<sup>3</sup> d'une solution contenant au maximum 0 mgr. 50 d'O. oxyquinoléine. Nous ajoutons 4 cm<sup>3</sup> d'HCIN et 2 gr. 50 de bromure de potassium; après dissolution de ce sel, nous complétons à 10 cm<sup>3</sup> avec de l'eau distillée, puis nous introduisons dans le flacon, 2 cm<sup>3</sup>

de solution de bromure-bromate de potassium  $\frac{N}{100}$  en

Brome; nous bouchons et mélangeons soigneusement par agitation. Après 45 secondes de contact pendant lesquelles nous continuons à agiter doucement, nous ajoutons 0 gr. 50 d'iodure de potassium, et nous titrons l'iode libéré par de

l'hyposulfite de soude  $\frac{N}{100}$ , en présence d'empois d'amidon.

# RÉSULTATS OBTENUS.

| Prise d'essai<br>d'Oxyquinoléine | Quantité trouvée | Erreur % |
|----------------------------------|------------------|----------|
| 0 mg. 1                          | 0 mg. 101        | + 1      |
| 0 mg. 2                          | 0 mg. 202        | + 1      |
| 0 mg. 3                          | 0 mg. 300        | 0        |
| 0 mg. 4                          | 0 mg. 401        | + 0,25   |
| 0 mg. 5                          | 0 mg. 498        | — 0,40   |

## DOSAGE DU MAGNESIUM PAR L'O. OXYQUINOLEINE

Dans ce chapitre, nous étudierons tout d'abord les conditions de précipitation du magnésium et son dosage, dans une solution pure de sulfate de magnésium.

Nous examinerons ensuite le cas d'un milieu plus complexe, de composition analogue à celle du produit de minéralisation du sang. Nous indiquerons comment on peut, par précipitations successives, séparer le fer et le calcium et obtenir ainsi une solution de sels de magnésium et de métaux alcalins; ces derniers étant insensibles à l'action de l'O. oxyquinoléine, on se trouve ramené au cas simple du dosage du magnésium dans une solution pure de sulfate de magnésium.

Enfin nous exposerons la technique que nous préconisons pour le dosage du magnésium dans le sérum sanguin.

### DOSAGE DU MAGNESIUM DANS UNE SOLUTION DE SULFATE.

#### SOLUTIONS EMPLOYÉES :

En dehors des solutions déjà indiquées, nous avons utilisé :

1) O. oxyquinoléine ..... 2 g.

Alcool à 90° q. s. p. .... 100 cm<sup>3</sup>.

2) Solution de sulfate de magnésium contenant 0 g. 0225 de magnésium par litre. Le titre de cette solution a été vérifié par dosage du magnésium à l'état de pyrophosphate.

3) La série des réactifs colorés nécessaire à la détermination du pH a été établie selon la technique de Clarks.

## A. INFLUENCE DE L'ACIDITÉ SUR LA PRÉCIPITATION DU MAGNÉSIUM PAR L'O. OXYQUINOLÉINE.

1° Conditions de pH nécessaires à la précipitation du magnésium.

Nous avons préparé une série de tubes à essai contenant 5 cm<sup>3</sup> de la solution magnésienne, et après addition de 0 cm<sup>3</sup> 50 de la solution d'O. oxyquinoléine, nous avons ajusté respectivement leurs contenus aux pH de 6, 7, 8, 9, 10..., etc... Après un séjour de 10 minutes au bain-marie bouillant, nous avons constaté un précipité jaunâtre dans les tubes correspondant à pH 8 et aux pH supérieurs; nous avons effectué un dosage dans le tube 8, et obtenu pour résultat la quantité théorique de magnésium.

Pour déterminer d'une façon plus précise la limite inférieure du pH nécessaire à la précipitation, nous avons recommencé des expériences analogues, à des pH compris entre 7 et 8 : 7,1; 7,2; 7,3; etc. 8. Dès pH 7,4, nous avons pu observer la formation de l'oxyquinoléate de magnésium.

Une alcalinisation très légère suffit donc pour la précipitation totale du magnésium.

2° *Etude de la précipitation dans des milieux plus alcalins.*

Pour obtenir l'alcalinité nécessaire à la précipitation du magnésium, nous avons employé l'ammoniaque. En effet, certains auteurs qui se sont servis de soude, Ronald FLECK et WARD (13), ainsi que JAVILLIER et LAVOLLAY (26), ont observé que ce réactif ne permet une précipitation totale qu'entre des pH variant de 9,51 à 12,67. (Résultats de FLECK et WARD (13).

D'autre part, nous avons constaté dans un travail antérieur, qu'un excès d'ammoniaque ne semblait pas gêner la formation d'oxyquinoléate de magnésium. Nous avons tenu à vérifier ce fait. Nous avons donc réalisé une série d'expériences en des milieux rendus nettement alca-

lins par des doses croissantes d'ammoniaque. On porte au bain-marie bouillant pendant 10 minutes, des tubes à essai contenant 5 cm<sup>3</sup> de la solution type (0 mg. 1125 pour 5 cm<sup>3</sup>), 0 cm<sup>3</sup> 50 d'acétate d'O. oxyquinoléine à 1 % et des quantités croissantes d'ammoniaque officinale; on détermine ensuite l'O. oxyquinoléine combinée par la méthode de bromuration précédemment décrite; un simple calcul donne les quantités de magnésium précipité.

### RÉSULTATS OBTENUS.

| Ammoniaque<br>officinale | Brome $\frac{\text{N}}{100}$<br>consommé | Magnésium<br>trouvé | Erreur % |
|--------------------------|------------------------------------------|---------------------|----------|
| cm <sup>3</sup>          | cm <sup>3</sup>                          | mg.                 |          |
| 0,05                     | 3,74                                     | 0,1136              | + 0,9    |
| 0,10                     | 3,64                                     | 0,1106              | — 1,6    |
| 0,20                     | 3,73                                     | 0,1133              | + 0,7    |
| 0,50                     | 3,62                                     | 0,1100              | — 2,2    |
| 1,00                     | 3,76                                     | 0,1143              | + 1,6    |
| 2,00                     | 3,72                                     | 0,1130              | + 0,4    |
| 5,00                     | 3,76                                     | 0,1143              | + 1,6    |
| 10,00                    | 3,47                                     | 0,1054              | — 6,3    |

REMARQUE : La solution alcoolique d'O. oxyquinoléine, employée en quantités convenables, donne des résultats identiques à ceux de la solution aqueuse d'acétate d'O. oxyquinoléine. Nous avons constaté que si l'alcool ne dissout pas l'oxyquinoléate de magnésium, il gêne cependant sa précipitation, s'il est employé en grand excès.

En prenant 0 cm<sup>3</sup> 25 de solution alcoolique d'O. oxyquinoléine à 2 %, au lieu de 0 cm<sup>3</sup> 50 de solution aqueuse d'acétate à 1 %, nous avons obtenu les résultats suivants :

| Ammoniaque<br>officinale | Brome $\frac{N}{100}$<br>consommé | Magnésium<br>trouvé | Erreur % |
|--------------------------|-----------------------------------|---------------------|----------|
| cm <sup>3</sup>          | cm <sup>3</sup>                   | mg.                 |          |
| 0,05                     | 3,76                              | 0,1143              | + 1,6    |
| 0,10                     | 3,72                              | 0,1130              | + 0,4    |
| 0,20                     | 3,63                              | 0,1103              | — 1,9    |
| 0,50                     | 3,64                              | 0,1106              | — 1,6    |
| 1,00                     | 3,74                              | 0,1136              | + 0,9    |
| 2,00                     | 3,78                              | 0,1149              | + 2,1    |
| 5,00                     | 3,62                              | 0,1100              | — 2,2    |
| 10,00                    | 3,48                              | 0,1057              | — 6,0    |

### 3° CONCLUSIONS.

a) Un milieu faiblement alcalin est indispensable pour la précipitation totale du magnésium par l'O. oxyquinoléine.

b) Un excès d'ammoniaque, même important, ne nuit pas au dosage du magnésium.

Les dosages exposés dans la suite de ce travail, ont été effectués en présence de 10 % d'ammoniaque officinale.

c) La solution alcoolique d'O. oxyquinoléine, employée à la dose de 0 cm<sup>3</sup> 25 pour 5 cm<sup>3</sup> de prise d'essai, donne des résultats excellents et identiques à ceux de la solution aqueuse d'acétate d'O. oxyquinoléine. Dans les expériences qui seront décrites ci-dessous, nous avons employé la solution alcoolique à 2 %.

### B. INFLUENCE DE LA CONCENTRATION DE LA SOLUTION EN MAGNÉSIUM. ÉTUDE DE LA SENSIBILITÉ DE LA RÉACTION.

Nous venons de réaliser le dosage précis d'une solution renfermant, pour 5 cm<sup>3</sup>, 0 mg. 1125 de magnésium, quantité correspondant sensiblement à 5 cm<sup>3</sup> de sérum sanguin (tableaux précédents).

Nous allons maintenant rechercher si la dilution de cette solution est susceptible de provoquer des erreurs.

Deux prises d'essai de 5 cm<sup>3</sup> sont diluées l'une à 50 cm<sup>3</sup>, l'autre à 100 cm<sup>3</sup> par addition d'eau distillée. Dans la première, on ajoute 2 cm<sup>3</sup> 5 de solution d'O. oxyquinoléine et 5 cm<sup>3</sup> d'ammoniaque officinale; dans la deuxième 5 cm<sup>3</sup> de solution d'O. oxyquinoléine et 10 cm<sup>3</sup> d'ammoniaque officinale. Les dosages, terminés selon la technique habituelle, donnent les résultats suivants :

|             |                     | Brome $\frac{N}{100}$<br>consommé | Magnésium<br>trouvé | Erreur % |
|-------------|---------------------|-----------------------------------|---------------------|----------|
|             |                     | cm <sup>3</sup>                   | mg.                 |          |
| Prise essai | Dilution            | 3,63                              | 0,1103              | — 1,09   |
| 0 mg. 1125  | 50 cm <sup>3</sup>  | 3,62                              | 0,1130              | + 0,40   |
| de Mg.      | Dilution            | 3,70                              | 0,1124              | + 0,09   |
|             | 100 cm <sup>3</sup> | 3,73                              | 0,1133              | + 0,70   |

Le dosage du magnésium par l'O. oxyquinoléine est donc exact, même en solution très diluée (0 mg. 11 de mg. pour 100 cm<sup>3</sup>).

La sensibilité de cette réaction nous a incité à examiner le cas de doses de magnésium extrêmement faibles (comprises entre 1/10<sup>e</sup> et 1/100<sup>e</sup> de mg. pour 5 cm<sup>3</sup> de prise d'essai). Le tableau ci-dessous rend compte des résultats trouvés :

| Prise d'essai<br>Magnésium<br>en mg. | Brome $\frac{N}{100}$<br>employé | Brome $\frac{N}{100}$<br>consommé | Mg. trouvé | Erreur % |
|--------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|------------|----------|
|                                      | cm <sup>3</sup>                  | cm <sup>3</sup>                   | mg.        |          |
| 0,0112                               | 1                                | 0,36                              | 0,01094    | — 2,3    |
| 0,0225                               | 1                                | 0,74                              | 0,02249    | 0        |
| 0,0450                               | 2                                | 1,55                              | 0,04712    | + 4,3    |
| 0,0675                               | 3                                | 2,22                              | 0,06748    | 0        |
| 0,0900                               | 4                                | 2,86                              | 0,08690    | — 3,4    |
| 0,1125                               | 5                                | 3,65                              | 0,11090    | — 1,4    |

## CONCLUSIONS :

La méthode exposée permet de doser, avec une préci-

sion suffisante, des quantités de magnésium variant de  $1/10^3$  à  $1/100^e$  de mgr. dans une prise d'essai de  $5\text{ cm}^3$ . Ces doses correspondent à des volumes de sérum compris entre  $0\text{ cm}^3\ 5$  et  $5\text{ cm}^3$ ; on peut en déduire que ce dosage pourra facilement être appliqué au magnésium sérique, avec une grande exactitude.

## DOSAGE DU MAGNESIUM DANS UN MILIEU COMPLEXE.

Le produit de minéralisation du sang renferme certains ions ( $\text{K}+$ ,  $\text{Na}+$ ,  $\text{Cl}-$ ,  $\text{SO}_4-$ ) insensibles à l'action précipitante de l'o. oxyquinoléine; par contre la présence de calcium et de fer gêne le dosage du magnésium par ce réactif; les phosphates peuvent également présenter un inconvénient du fait des réactifs employés.

Pour les recherches que nous allons exposer nous avons utilisé deux solutions :

1°) Solution renfermant pour  $1000\text{ cm}^3$ , 500 mg. de Fer à l'état de  $\text{Cl Fe}$ .

2°) Solution contenant par litre :

100 mg. de phosphore sous forme de phosphate disodique.

100 mg. de calcium sous forme de chlorure de calcium.

6 gr. de chlorure de sodium.

1 gr. 50 de sulfate de potassium.

### A) ETUDE DE L'INFLUENCE DES PHOSPHATES.

Elle a déjà fait l'objet d'un travail que nous avons publié il y a quelques années (dans le Journal de Pharmacie et Chimie) (16).

L'ion phosphorique, en présence d'ammoniaque et de magnésium précipite à l'état de phosphate ammoniacomagnésien et peut soustraire ainsi une certaine quantité de magnésium à l'action de l'O. oxyquinoléine. On évite to-

talement cet inconvénient en ajoutant le réactif avant l'ammoniaque et en effectuant la précipitation à chaud. Il semble que l'O. oxyquinoléate de magnésium, étant beaucoup plus insoluble que le phosphate ammoniaco-magnésien, se sépare intégralement avant que ce dernier se soit formé.

Une série de dosages, pratiqués dans ces conditions sur des solutions contenant 0 mg., 1125 de magnésium et 0 mg., 50 de phosphore à l'état de phosphate disodique, nous a permis de retrouver les quantités théoriques de magnésium.

## B) ETUDE DE L'INFLUENCE DU CALCIUM.

La présence simultanée du calcium et du magnésium dans les milieux biologiques, a particulièrement retenu l'attention des auteurs qui ont étudié le dosage du calcium par l'oxalate d'ammoniaque.

« Il est admis actuellement, résume M. CHEYMOL (10), que pour un pH compris entre 4 et 6, l'oxalate de calcium n'entraîne pas de magnésium, à condition que le temps de précipitation ne soit pas trop prolongé. Ces temps de précipitation sont compris entre 30 et 60 minutes (L. VELLUZ et R. DESCHASEAUX (35), (36), une heure (A. BAUDOIN et LEWIN (3), une à trois heures (Ch. O. GUILLAUMIN (19), (20). Il ne doit pas dépasser ce temps limite sous peine d'entraîner du magnésium dans le précipité ».

En réalité, comme l'ont mis en évidence FABRE et DETROIS (12) par la méthode spectrographique et comme nous l'avons démontré dans un précédent travail, l'oxalate d'ammoniaque entraîne toujours une petite quantité de magnésium. Dans le cas du sérum, si la quantité de magnésium entraîné est trop faible pour intervenir de façon appréciable dans le dosage du calcium, elle est par contre suffisante pour fausser le dosage du magnésium. Il est alors avantageux de ne précipiter le magnésium qu'après avoir bloqué le calcium à l'état d'oxalate sans toutefois

qu'il soit utile de séparer ce dernier. En effet, l'oxalate de magnésium qui a pu se former étant légèrement soluble à chaud, n'échappe pas dans la suite à l'action de l'O. oxyquinoléine.

Ayant cependant remarqué quelques anomalies au cours de nos dosages de magnésium, nous avons été amené à étudier de façon plus précise l'influence des conditions de précipitation de l'oxalate de calcium, sur l'entraînement du magnésium.

Dans ce but, nous avons comparé les résultats de dosages au cours desquels la précipitation de l'oxalate de calcium a été réalisée par des quantités variables d'oxalate d'ammonium, d'une part à froid en une demi-heure, d'autre part au bain-marie bouillant en dix minutes.

### EXPÉRIENCES.

Nous avons utilisé les solutions indiquées au début du chapitre et qui contiennent pour un litre, l'une, 100 mgr. de phosphore, 100 mgr. de calcium ainsi que du chlorure de sodium et du sulfate de potassium, l'autre 22 mgr. 5 de magnésium.

1° A trois prises d'essai de 10 cm<sup>3</sup>, contenant 5 cm<sup>3</sup> de chacune de ces deux solutions, nous ajoutons respectivement 0 cm<sup>3</sup> 10, 0 cm<sup>3</sup> 25 et 2 cm<sup>3</sup> 5, d'une solution d'oxalate d'ammoniaque à 4 %. Après mélange on ajuste à pH 5, correspondant à l'acidité optima de précipitation du calcium, et on abandonne au repos une demi-heure. On dose ensuite le magnésium par l'O. oxyquinoléine.

2° On recommence trois dosages semblables mais en effectuant la précipitation par l'oxalate à chaud (10 minutes au bain-marie bouillant); on ajoute ensuite 1 cm<sup>3</sup> d'ammoniaque pour permettre la précipitation du magnésium, que l'on dose.

3° Même série de trois dosages, mais cette fois en alcalinisant immédiatement par l'ammoniaque avant de porter dix minutes au bain-marie bouillant.

RÉSULTATS OBTENUS (exprimés en quantités de Brome

N

consommé pour le dosage du magnésium combiné à 100

l'O. oxyquinoléine).

| Oxalate d'ammoniaque          | 0 cm <sup>3</sup> 10 | 0 cm <sup>3</sup> 25 | 2 cm <sup>3</sup> 5  |
|-------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 1 <sup>er</sup> cas . . . . . | 3 cm <sup>3</sup> 82 | 2 cm <sup>3</sup> 92 | 2 cm <sup>3</sup> 35 |
| 2 <sup>e</sup> cas . . . . .  | 3 cm <sup>3</sup> 60 | 3 cm <sup>3</sup> 95 | 2 cm <sup>3</sup> 30 |
| 3 <sup>e</sup> cas . . . . .  | 3 cm <sup>3</sup> 77 | 3 cm <sup>3</sup> 57 | 2 cm <sup>3</sup> 23 |

N

La quantité théorique de Br  $\frac{\text{N}}{100}$  est 3 cm<sup>3</sup> 70.

On voit donc qu'à froid (1<sup>er</sup> cas) une quantité assez importante de magnésium est entraînée dans la précipitation du calcium, si l'on emploie un grand excès d'oxalate d'ammoniaque (2 cm<sup>3</sup> 5). Il semble déjà se produire un entraînement notable de magnésium quand on emploie seulement 0 cm<sup>3</sup> 25 d'oxalate.

Pratiquée à chaud, la précipitation paraît entraîner des quantités moindres de magnésium. Nous avons donc réalisé une série d'expériences en suivant cette technique, et en faisant varier les quantités d'oxalate d'ammoniaque.

|                                                 |                      |                      |                                          |
|-------------------------------------------------|----------------------|----------------------|------------------------------------------|
| Oxalate d'ammoniaque à 4 % . . . .              | 0 cm <sup>3</sup> 05 | 0 cm <sup>3</sup> 10 | 0 cm <sup>3</sup> 20                     |
| Brome $\frac{\text{N}}{100}$ consommé . . . . . | 3 cm <sup>3</sup> 80 | 3 cm <sup>3</sup> 64 | 3 cm <sup>3</sup> 68                     |
| Oxalate d'ammoniaque à 4 % . . . . .            | 0 cm <sup>3</sup> 30 | 0 cm <sup>3</sup> 5  | 1 cm <sup>3</sup> 2 cm <sup>3</sup>      |
| Brome $\frac{\text{N}}{100}$ consommé . .       | 3 cm <sup>3</sup> 43 | 2 cm <sup>3</sup> 55 | 2 cm <sup>3</sup> 8 2 cm <sup>3</sup> 32 |

N

Quantité théorique de Brome  $\frac{\text{N}}{100}$  : 3 cm<sup>3</sup> 70.

CONCLUSIONS : Dans le cas où nous employons 0 cm<sup>3</sup> 05 d'oxalate, quantité correspondant au calcium contenu dans notre prise d'essai, la quantité de brome consommé est

un peu trop forte, ce qui semble prouver qu'un peu de calcium aurait échappé à l'action de l'oxalate et se serait combiné à l'O. oxyquinoléine. En employant 0 cm<sup>3</sup> 10; 0 cm<sup>3</sup> 20, 0 cm<sup>3</sup> 30 d'oxalate, nous obtenons de bons résultats.

Enfin, un excès plus important d'oxalate provoque des erreurs par défaut.

Dans les recherches que nous allons exposer, nous nous sommes servis de la solution d'oxalate d'ammoniaque à 4 gr. pour cent cm<sup>3</sup> à la dose de 0 cm<sup>3</sup> 15, pour 5 cm<sup>3</sup> de prise d'essai d'une solution à 100 mgr. de calcium par litre.

Enfin nos précipitations d'oxalate de calcium ont été effectuées à chaud, au bain-marie bouillant pendant 10 minutes, avant l'addition d'ammoniaque nécessaire à la formation d'O. oxyquinoléate de magnésium.

### C) INFLUENCE DE LA PRÉSENCE DU FER.

Nous avons tout particulièrement étudié ici le problème de la séparation du fer dans le microdosage du magnésium.

Cette séparation ne peut jamais être réalisée intégralement par les méthodes habituelles. Aussi notre précédente méthode ne pouvait-elle s'appliquer qu'aux milieux dépourvus de fer; elle avait cependant été employée par VELLUZ pour le dosage du magnésium dans le sérum sanguin. D'autres auteurs, considérant comme constante ou presque, la présence de fer dans les produits de minéralisation du sérum, avaient traité le précipité obtenu par l'O. oxyquinoléine, par des solvants de l'O. oxyquinoléate ferrique : chloroforme (ARNOUX) (1), mélange chloroforme-alcool-ammoniaque (JAVILLIER et LAVOLLAY) (26). Ces méthodes présentent l'inconvénient d'être très longues dans le cas de milieux riches en fer (le sang total). On est alors obligé d'effectuer des lavages répétés, ce qui peut entraîner des erreurs par défaut.

Nous avons donc cherché d'autres moyens de séparation. Nous avons pensé tout d'abord éviter la précipitation de l'oxyquinoléate ferrique, en ajoutant l'alcool-chloroforme au mélange, avant de faire agir l'O. oxyquinoléine. Mais, dans ces conditions, la précipitation du magnésium n'est plus absolument intégrale.

Nous avons ensuite essayé de faire agir sur les précipités des solutions acides, chlorhydriques ou acétiques, à diverses dilutions; dans ce cas, le sel de magnésium se dissout le premier et l'oxyquinoléate ferrique reste sur le filtre. En pratique, il est difficile d'éviter la dissolution de petites quantités de sel ferrique, et le dosage du magnésium se trouve entaché d'erreurs par excès.

Enfin, nous avons préféré réaliser deux précipitations séparées des oxyquinoléates de fer et de magnésium (méthode déjà employée par JAVILLIER et LAVOLLAY) (26). Nous nous sommes donc attachés à préciser les conditions de précipitation du fer par l'O. oxyquinoléine.

Dans ce but, nous préparons une série de 8 tubes à essais contenant chacun 5 cm<sup>3</sup> de solution de Cl<sub>3</sub> Fe à 500 mgr. de fer par litre; nous ajustons la solution à des pH variant progressivement de 1 à 8; après addition de 2 cm<sup>3</sup> d'une solution d'O. oxyquinoléine à 2 %, nous ramenons ces mélanges aux pH primitifs, nous portons dix minutes au bain-marie bouillant et nous centrifugeons. On peut alors faire les constatations suivantes :

- pH 1 : léger précipité. Liquide surnageant fortement coloré en bleu verdâtre.
- pH 2 : précipité plus abondant. Liqueur colorée en bleu-verdâtre.
- pH 3 : précipité abondant. Liqueur non colorée en bleu-verdâtre.
- pH 4 : précipité abondant. Liqueur non colorée en bleu-verdâtre.
- pH 5 : précipité abondant. Liqueur non colorée en bleu-verdâtre, etc...

En répétant ces expériences à des pH plus rapprochés

nous avons pu voir que dès pH 2,5, le fer est entièrement précipité par l'O. oxyquinoléine. On vérifie l'absence de fer en additionnant la liqueur surnageante d'un excès d'ammoniaque; il n'y a ni précipitation, ni coloration qui indiqueraient la formation d'oxyquinoléate ferrique. D'autre part, ces mêmes liqueurs évaporées, calcinées et reprises par l'acide chlorhydrique, ne donnent plus les réactions des sels de fer.

On voit donc que dans le cas du fer, la précipitation intégrale par l'O. oxyquinoléine est réalisable à un pH bien moins élevé que dans le cas du magnésium. En nous servant de ces données, nous avons effectué deux séries de dosages du magnésium en milieu complexe : dans la première série, nous avons séparé le fer avant de bloquer le calcium; dans la seconde, le fer et le calcium, ont été éliminés simultanément à pH 5.

1° On effectue des prises d'essai de 15 cm<sup>3</sup> en prélevant 5 cm<sup>3</sup> de chacune de nos trois solutions de sulfate de magnésium, de perchlorure de fer, et du mélange phosphate de soude, chlorure de calcium, sulfate de potassium et chlorure de sodium.

On ajuste respectivement les tubes aux pH 3, 4, 5, 6, 7. Il se forme alors souvent un précipité d'hydroxyde ferrique. On ajoute 2 cm<sup>3</sup> d'O. oxyquinoléine et on porte au bain-marie bouillant. On filtre sur un filtre poreux 3 G 4, et on lave le filtre et le précipité par quatre fois 2 cm<sup>3</sup> d'eau à pH 5. Le filtrat et les eaux de lavage ramenés à pH 5, sont additionnés de 0 cm<sup>3</sup> 15 d'oxalate d'ammoniaque à 4 % et portés pendant 5 minutes au bain-marie bouillant. On précipite ainsi l'oxalate de calcium. On ajoute ensuite 0 cm<sup>3</sup> 50 d'O. oxyquinoléine et 2 cm<sup>3</sup> d'ammoniaque, et on porte de nouveau au bain-marie bouillant. Le magnésium est alors précipité et dosé selon la technique habituelle.

### RÉSULTATS OBTENUS.

|           | Prise d'essai<br>de Mg. | Quantité de Mg.<br>trouvée | Erreur % |
|-----------|-------------------------|----------------------------|----------|
| pH3 ..... | 0 mg. 1125              | 0 mg. 1138                 | + 1,1    |
| pH4 ..... | —                       | 0 mg. 1115                 | — 0,8    |
| pH5 ..... | —                       | 0 mg. 1120                 | — 0,4    |
| pH6 ..... | —                       | 0 mg. 1108                 | — 1,5    |
| pH7 ..... | —                       | 0 mg. 1124                 | 0        |

2° Nous effectuons des prises d'essai identiques aux premières et après addition d'oxalate d'ammoniaque, nous ajustons à pH 5. On ajoute alors 2 cm<sup>3</sup> d'O. oxyquinoléine et on porte 10 minutes au bain-marie bouillant. On retient le précipité sur un filtre poreux et on le lave comme précédemment. Le filtrat et les eaux de lavage sont alors traités par 0 cm<sup>3</sup> 50 d'O. oxyquinoléine et 2 cm<sup>3</sup> d'ammoniaque. On porte dix minutes au bain-marie, et on dose le magnésium par le procédé habituel.

### RÉSULTATS OBTENUS.

| Prise d'essai de Mg. | Quantité de Mg. trouvée | Erreur % |
|----------------------|-------------------------|----------|
| 0 mg. 1125           | 0 mg. 1102              | + 2,2    |
| 0 mg. 1125           | 0 mg. 1112              | + 1,1    |

### CONCLUSIONS :

Dans un milieu complexe, renfermant les mêmes éléments que le sang, le magnésium peut être dosé avec une grande précision si l'on a soin d'éliminer le fer par un excès d'O. oxyquinoléine, en opérant au bain-marie bouillant pendant dix minutes, le calcium est séparé par un léger excès d'oxalate d'ammoniaque.

Cette méthode de dosage donne des résultats excellents, et présente l'avantage d'être rapide et pratique, puisqu'elle permet d'éviter de nombreuses manipulations de lavages, et ne nécessite pas d'appareillage compliqué. En outre, elle est générale puisqu'elle peut s'appliquer au sérum, au sang total et aux tissus.

## **APPLICATION DU MICRODOSAGE DU MAGNESIUM PAR L'O.OXYQUINOLEINE AU SERUM, AU SANG TOTAL, AUX GLOBULES ROUGES, AUX TISSUS**

Faisons tout d'abord observer l'intérêt tout particulier que présentent les précautions d'ordre général concernant la propreté de la verrerie, la vérification des pipettes, la pureté de l'eau distillée et des réactifs.

Quel que soit le produit à analyser, on fait une prise d'essai correspondant à des doses de magnésium de l'ordre de quelques dixièmes à quelques centièmes de milligramme. S'il s'agit d'un liquide, le sérum par exemple, on opère sur une piste d'essai comprise entre 1 et 5 cm<sup>3</sup>; pour le sang total, sur 0 cm<sup>3</sup> 5 à 2 cm<sup>3</sup> 5, pour les hématies, sur 0 cm<sup>3</sup> 5 à 2 cm<sup>3</sup>; s'il s'agit d'un tissu, on tient compte de sa richesse présumée en magnésium et on fait un prélèvement variant de 0 gr. 50 à 5 grammes.

### **CALCINATION.**

Notre technique de calcination s'inspire de celle indiquée par M. CHEYMOL (10) dans ses « Expériences sur la séro-calcémie du chien ».

La prise d'essai, placée dans une capsule en platine, est mise à l'étuve à 100° pendant cinq heures au moins (une nuit en général). On chauffe ensuite sur une toile métallique au bec Bunsen, d'abord doucement, puis en augmentant la flamme progressivement. Enfin on pose la capsule sur une toile métallique imprégnée de pâte d'amiante, dans laquelle on a découpé un trou circulaire de diamètre égal à celui du fond de la capsule; on chauffe doucement en ayant soin que la flamme ne dépasse pas le fond de la

capsule. On a grand intérêt à observer cette précaution car si l'on chauffe trop fort, les cendres fondent, grimpent le long des parois de la capsule, et coulent au dehors. En observant tous les détails de cette technique, on obtient une bonne calcination, en un temps relativement court (une heure au maximum).

*Remarques :*

I) On obtient aussi de bons résultats en employant des capsules en porcelaine dans lesquelles les cendres ont moins tendance à grimper. Dans ce cas, on s'aide de préférence, d'un bec Meker pour la calcination.

II) Dans le cas de produits riches en fer (sang total, globules...), la calcination est plus rapide que dans le cas du sérum.

DISSOLUTION DES CENDRES.

On traite les cendres par 5 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique normal que l'on fait couler le long des parois de la capsule, et on évapore à sec, à l'étuve à 100°.

Le résidu est repris facilement à l'aide de quatre fois

1 cm<sup>3</sup> 5 d'acide acétique  $\frac{N}{10}$  en chauffant légèrement.

L'ensemble de ces liquides est placé dans un tube à essais en pyrex de forme spéciale mesurant 12 cm de long et 2 cm. de diamètre.

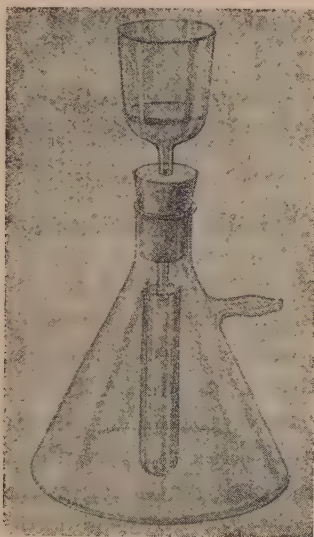
*Remarque :* dans le cas d'un produit particulièrement riche en fer (globules rouges), le résidu est traité d'abord à douce température par 1 cm<sup>3</sup> 5 d'acide chlorhydrique pur, que l'on évapore presque complètement. On reprend

alors par quatre fois 1 cm<sup>3</sup> 5 d'acide acétique  $\frac{N}{10}$ .

## SEPARATION DU FER ET DU CALCIUM.

La solution ainsi obtenue est amenée à pH 5 par une solution diluée d'ammoniaque, puis additionnée d'un excès de solution alcoolique à pH 5 d'O. oxyquinoléine à 2% (0 cm<sup>3</sup> 5 dans le cas du sérum; 2 cm<sup>3</sup> dans le cas du sang total).

On précipite simultanément le calcium par un léger excès d'oxalate d'ammoniaque (0 cm<sup>3</sup> 15 de solution à 4 %



pour 5 cm<sup>3</sup> de sérum); dans le cas d'une prise d'essai moins riche en calcium on emploie une quantité plus faible de la solution d'oxalate d'ammoniaque, que l'on a alors intérêt à diluer.

On porte pendant dix minutes au bain-marie bouillant, en ayant soin d'éviter une surchauffe qui pourrait amener des projections.

On filtre sur un filtre 3 G4; puis on lave le tube et le précipité à l'aide de cinq fois 2 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. Toutes ces opérations sont réalisées au moyen d'une trompe à vide montée comme l'indique le schéma ci-dessus.

La solution obtenue après séparation du précipité, et les eaux de lavage sont recueillies intégralement dans un tube placé à l'intérieur de la fiole à vide.

#### PRECIPITATION ET SEPARATION DU MAGNESIUM.

Le tube à essai contenant les liquides ainsi recueillis (environ 15 cm<sup>3</sup>) est alors additionné de 1 cm<sup>3</sup> 5 de la solution d'ammoniaque officinale, et porté à nouveau dix à quinze minutes au bain-marie bouillant. L'O. oxyquinoléate de magnésium précipité, on le retient sur un filtre poreux 3 G4.

On lave le tube et le précipité qui se trouve sur le filtre par cinq ou six fois 5 cm<sup>3</sup> d'eau ammoniacale à 10 % d'ammoniaque.

#### DOSAGE DE LO. OXYQUINOLEATE DE MAGNESIUM

Le précipité d'O oxyquinoléate de magnésium est alors dissout par trois fois 2 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique normal, puis le filtre lavé par trois fois 2 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. On s'aide pour cette opération de la trompe à vide, et on recueille le liquide provenant de la dissolution du précipité, et les eaux de lavage, dans le tube qui a servi à la précipitation du magnésium; de cette façon on est assuré de récupérer les traces d'O. oxyquinoléate de magnésium qui auraient pu rester sur les parois du tube.

La solution obtenue qui est sensiblement  $\frac{N}{2}$  en acide chlorhydrique, et dont le volume est voisin de 12 cm<sup>3</sup> est additionnée de 3 gr. de bromure de potassium; après dissolution de ce sel, on ajoute un volume de Brome  $\frac{N}{100}$  correspondant à l'importance et à la richesse en magnésium de la prise d'essai initiale (3 cm<sup>3</sup> par exemple si l'on a opéré sur 3 cm<sup>3</sup> de sérum). Soit N cm<sup>3</sup>. On agite pour bien mélanger; au bout d'une minute on s'assure que le mé-

lange contient un excès de brome, et on ajoute 0 gr. 50 d'iode de potassium. L'iode libéré par l'excès de brome qui n'a pas réagi sur l'O. oxyquinoléine, est titré par une

N  
solution ——— d'hyposulfite de sodium, en présence d'empois  
100

d'amidon ajouté en fin de dosage. Soit  $n$  le volume d'hypo-sulfite employé.

La quantité de magnésium contenue dans la prise d'essai est fournie par la relation

$$(N - n) 0,0304 \text{ mg.}$$

Si on désigne par  $a$  le volume en  $\text{cm}^3$  ou le poids en grammes de prise d'essai, la quantité de magnésium exprimée en milligrammes, correspondant à  $1.000 \text{ cm}^3$  ou à 1 kilogramme du produit examiné, est donnée par la relation :

$$\frac{(N - n) 0,0304 \times 1.000}{a} = \frac{(N - n) 30,4}{a}$$

*Remarques :* I) Pour des raisons d'ordre pratique et en particulier parce que les précipités d'O. oxyquinoléates de fer et de magnésium grimpent le long des parois des tubes à essais, nous avons préféré la filtration sur plaques poreuses à la centrifugation, qui d'ailleurs est plus longue; cette dernière donne toutefois de bons résultats.

II) La méthode que nous venons d'exposer permet de doser dans une même prise d'essai :

Le fer séparé à l'état d'O. oxyquinoléate,

Le calcium séparé à l'état d'oxalate,

Et le magnésium par notre procédé.

## VERIFICATION DE L'EXACTITUDE DE LA METHODE :

Nous avons opéré sur du sérum pur, puis additionné d'une quantité connue de magnésium.

Prise d'essai :  $2 \text{ cm}^3$  5 de sérum.

|                             |                                |
|-----------------------------|--------------------------------|
| 1 <sup>er</sup> sérum ..... | Magnésium trouvé : 19 mg. 8 ‰. |
| 2 <sup>e</sup> sérum .....  | Magnésium trouvé : 20 mg. 6 ‰. |

Après addition au sérum de 2 cm<sup>3</sup> 5 de solution de sulfate de magnésium à 22 mg. 5 ‰, calcination et dosage du magnésium, nous avons obtenu les résultats suivants :

|                             | Mg. trouvé | Pertes | Erreurs % |
|-----------------------------|------------|--------|-----------|
| 1 <sup>er</sup> sérum ..... | 42 mg. ‰   | — 0,3  | — 0,7     |
|                             |            | Excès  |           |
| 2 <sup>e</sup> sérum .....  | 43 mg. 6 ‰ | + 0,5  | + 1,1     |

Cette méthode permet donc de retrouver la totalité du magnésium ajouté au sérum.

#### APPLICATION AU DOSAGE DU MAGNESIUM DANS LE SANG, LES HEMATIES, LE PLASMA.

On fait une prise de sang qu'on recueille sur fluorure de sodium et on en prélève immédiatement :

1° 3 cm<sup>3</sup> sur lesquels on dose le magnésium;

2° 10 cm<sup>3</sup> que l'on centrifuge. On obtient respectivement 5 cm<sup>3</sup> 6 de plasma et 4 cm<sup>3</sup> 4 de globules. On prélève 5 cm<sup>3</sup> de plasma, 2 cm<sup>3</sup> de globules, et on y dose le magnésium.

RÉSULTATS OBTENUS, en milligrammes de magnésium par litre :

|                  |        |
|------------------|--------|
| sang total ..... | 41,67, |
| plasma .....     | 17,84, |
| globules .....   | 66,12, |

Donc :

440 cm<sup>3</sup> de globules contiennent 29 mgr. 09 de magnésium;

560 cm<sup>3</sup> de plasma contiennent 9 mgr. 99 de magnésium;

et 1.000 cm<sup>3</sup> de sang total contiennent 39 mgr. 08 de magnésium.

Cette quantité représente sensiblement le résultat obtenu par dosage direct du magnésium dans le sang total.

## APPLICATION AU DOSAGE DU MAGNESIUM CHEZ LA FEMME ENCEINTE NORMALE OU ECLAMPTIQUE.

En 1938, M. H. VIGNES fut chargé du rapport sur le traitement de l'éclampsie au Congrès international d'Amsterdam. Nous avons à cette occasion poursuivi en son laboratoire des Enfants Assistés, les recherches qu'il avait entreprises antérieurement avec H. POTE (38) et A. THOMAS (32) sur le métabolisme du magnésium pendant la grossesse et nous avons comparé l'action thérapeutique de la morphine et du sulfate de magnésium. Monsieur VIGNES a d'ailleurs apporté quelques-uns des chiffres recueillis par nous dans la discussion qui a suivi l'exposé de son rapport.

Il semble actuellement établi qu'au cours de la grossesse, l'ensemble des tissus de l'organisme est appauvri en calcium et qu'au contraire il est relativement enrichi en magnésium. C'est ce qui résulte des travaux effectués par H. VIGNES et H. POTE (38) sur l'organisme entier de la souris (après ablation du tube digestif, des fœtus et des placentas).

Nous avons, par notre technique à l'O. oxyquinoléine, déterminé la teneur en magnésium du sang de femmes enceintes normales et de femmes appartenant à la famille des éclamptiques.

Sans vouloir préjuger de la valeur pathogénique de ces chiffres, on y trouve l'indication que, chez la femme normale enceinte ou en travail, les chiffres se répartissent à peu près également de chaque côté de la ligne qui figure le chiffre moyen établi par J. VELLUZ (33), en dehors de la grossesse. (Cet auteur a employé pour doser le magnésium, la technique de L. VELLUZ (34) qui s'inspirait de notre première méthode.

Chez les femmes enceintes atteintes d'éclampsie ou d'éclampsisme ou chez celles qui, enceintes à nouveau, ont été atteintes à une précédente grossesse, les chiffres obtenus sont, à l'exception de deux cas très inférieurs à 0 gr. 020.

Le tableau ci-dessous résume les résultats obtenus :

|                                | Femmes<br>enceintes<br>normales | Femmes<br>enceintes<br>en travail<br>normales | Eclampsisme | Eclampsie | Antécédents<br>d'éclampsie |
|--------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------|-------------|-----------|----------------------------|
|                                |                                 |                                               |             | 23,71     |                            |
|                                | 23,3                            |                                               | 23,38       |           |                            |
|                                | 22,49                           | 22,49                                         |             |           |                            |
|                                | 22                              | 22,3                                          |             |           |                            |
|                                |                                 | 21,8                                          |             |           |                            |
|                                |                                 | 21,76                                         |             |           |                            |
|                                |                                 | 21,5                                          |             |           |                            |
|                                | 20,8                            | 20,7                                          |             |           |                            |
|                                |                                 | 20,6                                          |             |           |                            |
|                                |                                 | 20,5                                          |             |           |                            |
| Moyenne<br>normale<br>20 mg. 1 |                                 |                                               |             |           |                            |
|                                | 19,3                            | 19,6                                          | 19,45       | 19,6      | 19,6                       |
|                                | 19,11                           | 18,8                                          | 19          |           |                            |
|                                |                                 | 18,6                                          | 18,8        | 18,1      |                            |
|                                |                                 | 18,2                                          | 18,3        |           |                            |
|                                | 17,8                            | 17,4                                          | 17,6        | 18        |                            |
|                                | 17,5                            | 17,3                                          | 17,3        |           | 17,2                       |
|                                |                                 | 17,2                                          |             |           |                            |
|                                |                                 |                                               | 15,9        |           |                            |
|                                |                                 |                                               | 15,8        |           |                            |

On peut donc conclure que les femmes de la famille éclamptique présentent presque toujours une insuffisance du magnésium sérique.

Par ailleurs, dans deux cas d'éclampsisme, nous avons vu après guérison, le magnésium sanguin augmenter de 17,6 à 20,4, et de 18,3 à 23,6.

Mais nous devons signaler deux autres cas (précisément ceux qui seuls ont présenté un taux élevé en magnésium) où la guérison s'est accompagnée d'une diminution du taux du magnésium sérique. Faut-il chez ces deux femmes incriminer un facteur d'imperméabilité rénale et de rétention qui aurait été levé par la guérison ?...

A l'opposé, dans un cas où l'éclampsisme s'est aggravé, le magnésium, qui était à 23,8 est passé à 19,45 pendant cette période d'aggravation.

La thérapeutique de l'éclampsie ayant donné des résultats comparables par injections de morphine ou de sulfate de magnésie, nous avons voulu voir si l'emploi de la morphine ne modifiait pas le taux du magnésium sérique. Pour cela, nous avons, chez les femmes atteintes d'éclampsie, effectué des dosages immédiatement avant injection de 1 centigramme de morphine, et quarante-cinq minutes plus tard. Dans six cas sur six, nous avons obtenu une élévation du taux du magnésium, 17,6 à 18,45 — 18,3 à 19,8 — 19,45 à 20,03 — 15,8 à 17,6 — 15,9 à 16,9 — 18,1 à 22,95.

Chez une femme ayant été atteinte d'éclampsie à sa première grossesse, le magnésium s'est élevé de 19,6 à 19,8.

On pourra objecter que les écarts de nos chiffres avant et après l'injection de morphine rentrent dans les limites des erreurs inévitables. Mais le fait que le déplacement s'est produit toujours dans le même sens nous paraît significatif.

Nous avons voulu contrôler ces faits et voir ce que la même injection déterminait chez les femmes normales. (Nous avons alors employé une technique d'injection lente 1 centigramme en une heure un quart). Les résultats ont été contradictoires : huit fois il y eut élévation 18,6 à 21,2 — 17,2 à 19,5 — 17,3 à 18,2 — 20,6 à 21,6 — 20,7 à 21,1 — 21,76 à 21,9 — 22,3 à 23,9 — 22,49 à 25,5 — et cinq fois il y eut abaissement, 17,4 à 17,1 — 19,6 à 19,2 — 20,5 à 20,1 — 21,5 à 19,2 — 21,8 à 19,4.

Il semble donc que pour observer une hausse constante de la proportion du magnésium dans le sang à la suite d'une injection de morphine, il faille faire intervenir le facteur eclampsie.

En résumé, dans l'éclampsie, comme M. VIGNES (37) l'a exposé au congrès d'Amsterdam, il y a dans l'organisme une augmentation du chlorure de sodium et une diminution du calcium. Les résultats que nous venons d'indiquer lui ont suggéré l'idée qu'il pourrait également être tenu compte dans cette maladie de l'abaissement du taux du magnésium sérique.

## CONCLUSIONS

La méthode volumétrique de dosage du magnésium que nous venons d'exposer est basée sur le principe suivant : précipitation du magnésium par l'O. oxyquinoléine; dosage de l'O. oxyquinoléine combinée, par bromuration, et détermination de l'excès de Brome par iodométrie. Nous avons étudié en détail ces diverses réactions dans le but d'appliquer ce procédé à un microdosage.

Nous avons fait les constatations suivantes :

1° Pour le dosage du Brome, il est avantageux d'opérer en solution diluée; en effet, les pertes de brome par volatilisation diminuent avec la concentration; elles sont nulles en présence d'un excès de bromure de potassium.

2° La fixation du Brome sur l'O. oxyquinoléine diluée est intégrale et rapide à condition d'opérer en milieu

chlorhydrique faiblement acide ( $\frac{N}{2}$  à  $\frac{N}{5}$ ).

3° La précipitation du magnésium est totale dans de très larges limites d'alcalinité si l'on emploie l'ammoniaque au lieu de la soude.

4° L'addition des réactifs dans un ordre convenable permet d'éviter la formation de phosphate ammoniacomagnésien.

5° La présence d'un léger excès d'oxalate d'ammonium permet de soustraire la totalité du calcium à l'action précipitante de l'O. oxyquinoléine.

6° Enfin, on peut éliminer complètement le fer par

l'O. oxyquinoléine elle-même, en opérant à PH 5 au bain-marie bouillant.

L'ensemble de ces remarques nous a permis d'adapter notre premier procédé au dosage de quantités extrêmement faibles de magnésium (quelques centièmes de milligrammes de magnésium dans une prise d'essai de 10 cm<sup>3</sup>).

Ce microdosage est d'exécution rapide et facile; le nombre de réactifs est réduit au minimum, les appareils employés sont d'un usage courant dans les laboratoires. Enfin, nous avons là une méthode très générale, puisqu'elle peut s'appliquer, aussi bien qu'au sérum aux milieux riches en fer, comme le sang total et les tissus.

Nous avons d'ailleurs vérifié notre procédé de dosage sur du sérum pur et additionné de quantités connues de magnésium; puis sur un sang total, ses globules et son plasma. Les résultats ont été concordants.

Enfin, nous avons dosé le magnésium sérique chez les femmes enceintes normales et du groupe éclamptique et nous avons constaté que le taux du magnésium sérique semblait abaissé dans les cas d'éclampsisme et d'éclampsie.

*Vu : Le Président de la thèse,*

M. TIFFENEAU.

*Vu : Le Doyen,*

M. TIFFENEAU.

Vu et Permis d'imprimer :

*Le Recteur de l'Académie de Paris,*

G. ROUSSY.

## BIBLIOGRAPHIE

- (1) ARNOUX. — Méthode de dosage du magnésium en présence de fer par la méthode à l'O. oxyquinoléine. *C. R. Biol.*, 1934, **116**, 436.
- (2) BARGELLINI (G.) et BELLUCCI (I.). — Complessi metallici inter-nidelle ossichinoline. *Gazz. Chim. Ital.*, 1923, **53**, 605.
- (3) BAUDOIN (A.) et LEWIN (J.). — Sur le dosage du calcium dans le sang. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, **109**, 636.
- (4) BEDALL (K.) et FISCHER (O.). — Oxychinolin aus Chinolin-säure (Art : Verhalten gegen Brom); *D. ch. G.*, 1881, **14**, 1367.
- (5) BERG (R.). — Wertbestimmung von Chinosol. Präparaten Mas-sanalytische Bestimmung des o-Oxychinolins. *Pharm. Zeit.*, 1926, **71**, 1542-1543.
- (6) BERG (R.). — Die Metallkomplexbildende Eigenschaft des o-Oxychinolins, und ihre Analytische Verwendung. *Journ. f. prakt. Chem.*, 1927, **115**, 178-185.
- (7) BERG (R.). — Neue Wege zur Bestimmung und Trennung der Metalle mit Hilfe von o-Oxychinolin. Bestimmung und Tren-nung des Magnesiums. *Zeits. f. anal. ch.*, 1927, **71**, 23-36.
- (8) BOMSKOV (C.). — Methodic zur iodometrischen Mikromagne-siumbestimmung in organischen Flüssigkeiten., 1931, **202**, 32-36.
- (9) CATTELAIN (E.). — L'o-oxyquinoléine et son utilisation en analyse pour le dosage de certains cations. *Journ. Pharm. et Chim.*, 1930, **11**, 484-496.
- (10) CHEYMOL (J.). — Expériences sur la séro-calcémie du chien. *Thèse Doctorat Méd.*, Paris, 1932, Le François, Editeur.
- (11) EICHHOLTZ (F.) et BERG (R.). — Magnesiumbestimmung im Blut. *Biochem. Zeit.*, 1930, **225**, 352-357.
- (12) FABRE (R.) et DETROIS (A.). — Sur une cause d'erreur fré- quente dans le dosage du calcium du sang. *C. R. Soc. Biol.*, 1924, **91**, 1127.
- (13) FLECK (H. R.) and WARD (A. M.). — The determination of Metals by means of 8-Hydroxyquinoléine. The effect of pH on the precipitation of Magnesium, Zinc, Cobalt, Nickel, Cop- per and Molybdenum from acetate solutions. *The Analyst*, 1934, **58**, 388, 395.

- (14) FLEURY (P.). — Techniques de Chimie biologique, Paris 1932. Editions Vega.
- (15) FOX (J.-J.). — The Salts of 8-hydroxyquinoline. *Ch. Soc.*, 1910, **97**, 1119-1125.
- (16) GLOMAUD (G.). — Microdosage du Magnésium par l'O. oxyquinoléine. *Journ. Pharm. et Chim.*, 1934, **19**, 14.
- (17) GLOMAUD (G.). — Le liquide duodénal. Détermination des éléments minéraux. Dosage du magnésium par l'O. oxyquinoléine. *Thèse Doct. Pharm.* (Paris, 1933). Vega Editeur.
- (18) GREENBERG (D.-M.) et MACKEY (M.-A.). — The determination of magnesium in blood with 8-hydroxyquinoléine. *Journ. of Biol. Chem.*, 1932, **96**, 419.
- (19) GUILLAUMIN (Ch.-O.). — Constatations expérimentales sur la mesure du calcium sanguin après séparation oxalique. Sa répartition entre les globules et le plasma ou le sérum. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1930, **12**, 1269-1297.
- (20) GUILLAUMIN (Ch.-O.). — Calcium et calcémie chez l'homme. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1932, **14**, 85-196.
- (21) HAHN (F.). — Fortschritte in der analytischen Chemie der Leichtmetalle. *Zeits für angew. Chem.*, 1926, **39**, 1198.
- (22) HAHN (F.) et WIEWEG (K.). — 8-oxychinolin als analytisches Reagens. Bestimmung von Magnesium, Zink, Aluminium. Trennung des Aluminiums oder Zinks von der Erdalkalien, Magnesium und Alkalien, des Magnesiums von den Alkalien. *Zeits für anal. Ch.*, 1927, **71**, 122-130.
- (23) HAHN (F.) et HARTLEB (E.). — Massanalytische Bestimmung von Magnesium, Zink, Aluminium, Kupfer. *Zeits. für anal. Ch.*, 1927, **71**, 225-235.
- (24) HOFFMANN (W. S.). — A colorimetric Method for the determination of serum Magnesium, based on the Hydroxyquinoléine precipitation. *Journ. of Biol. Chem.*, 1937, **118**, 37.
- (25) HOUGH (W.-A.) et FICKLEN (M.). — Determination of Magnesium with 8-hydroxyquinoléine. Gravimetrically Volumetrically and Colorimetrically. *Journ. of the American Chem. Soc.*, 1930, **52**, 4752-4755.
- (26) JAVILLIER (M.) et LAVOLLAY (J.). — Dosage du Magnesium par la méthode à la 8-Hydroxyquinoléine en Chimie biologique et Chimie agricole. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1934, **16**, 1531.
- (27) KOLTHOFF (I.-M.). — Anwendung des o-oxychinolins (Oxins) zur quantitativen Metallbestimmung. *Die Massanalyse*, Berlin, 1927, **2**, 456-460.
- (28) LAVOLLAY (J.). — Applications de la 8-hydroxyquinoléine à l'analyse biologique et agricole (Magnésium, Fer, Cuivre). Hermann et Cie, Editeurs, Paris, 1936.

- (29) SKRAUP (H.). — Synthetische Versuche in der Chinolinreihe (art. : o-oxychinolin). *Monatsh. f. Ch.*, 1882, **3**, 536.
- (30) STREBINGER (R.) et REIF (W.). — Dosage microchimique du magnésium par la 8-hydroxyquinoléine et séparation du calcium. *Mikrochem. Pregl Fetschr.*, 1929, 319-322, d'après *Chemical Abstracts*, 1930, **24**, 2397.
- (31) SUE (P.) et WETROFF (G.). — Combinaisons de l'oxyquinoléine avec les métaux alcalins et le zirconium. *Bull. Soc. Chim.*, 1935 **5**, 1002.
- (32) THOMAS (A.). — Magnésium et grossesse. *Thèse Doct. Méd.* (Paris 1932). A. Legrand, éditeur.
- (33) VELLUZ (J.). — Recherches sur le magnésium sérique. *Thèse Doct. Méd.* (Lyon 1934). Bosc et Riou Editeurs.
- (34) VELLUZ (L.). — Technique de microdosage du magnésium dans le sérum sanguin. *Journ. Pharm. et Chim.*, 1934, **19**, 346.
- (35) VELLUZ (L.) et DESCHASEAUX (R.). — Technique de microdosage du calcium dans le sérum sanguin. *C. R. Soc. biol.*, 1930, **104**, 977-978.
- (36) VELLUZ (L.) et DESCHASEAUX (R.). — Recherches expérimentales sur les techniques colorimétriques à l'oxalate. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1931, **13**, 797, 808.
- (37) VIGNES (H.). — Traitement de l'Eclampsie. Rapport à l'International Congrès voor Verloskunde en Gynaecologie, Amsterdam, 4-8 mai 1938. E. J. Brill-Leiden.
- (38) VIGNES (H.) et POTÉ. — Magnésium et Grossesse. *C. R. Soc. Biol.*, **108**, 468, 1931.
- (39) WEIDEL (H.) et COBENZL (A.). — Ueber Derivate der Cinchonsäure und des Chinolins. *Monatsh. f. Ch.*, 1880, **1**, 862.
- (40) WOLFF (R.). — Méthode électrophotométrique de microdosage du Magnésium dans les milieux biologiques. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1938, **20**, 1265, 1275.
- (41) YOSHIMATSU SHUN ICHI. — A new rapid method for the Determination of Magnesium with one cc. of blood, without preliminary elimination of calcium. The Tohoku. *Journal of experimental Medecine*, 30 september 1929, Vol. 14, N° 1.



